

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CAEN

ANNÉE 1972

N° 69

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne Hélène CHEVRIER - GARRIGOUX
née le 29 Mai 1938 à NICE (Alpes-Maritimes)
Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le 9 MAI 1972 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE DU PIMOZIDE
(OPIRAN)

Président : Monsieur POILPRÉ, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CAEN

ANNÉE 1972

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne Hélène CHEVRIER - GARRIGOUX
née le 29 Mai 1938 à NICE (Alpes-Maritimes)
Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE DU PIMOZIDE
(OPIRAN)

Président : Monsieur POILPRÉ, Professeur.

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	N...	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	PORIN	Clinique médicale A
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	FABRE	Physiologie
	POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BRION	Psychiatrie
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie

Par délibération en date du 29. Mai. 1969.....
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mon père

A ma mère,

en hommage à sa bonté

ma reconnaissance et mon affection.

A mon mari,

A mes enfants Anne, François et Pierre,

Avec toute ma tendresse

A mes grands-parents

A mes beaux-parents

A ma famille

A mes amis

En témoignage de mon affection.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur POILPRE,

Professeur de Psychiatrie.

qui nous fait l'honneur d'accepter

la présidence de cette thèse

qu'il soit assuré de notre profond
respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZIN
Professeur Agrégé de Thérapeutique

qui nous fait l'honneur d'être notre ju

En témoignage de notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur MOREL

Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques

En témoignage de notre gratitude et de
notre dévouement.

A Monsieur le Professeur MOULIN

Professeur Agrégé de Pharmacologie

qui nous a fait l'honneur

d'être notre juge.

Nous avons été son élève.

Nous lui exprimons notre reconnaissance

et notre respect.

A tous nos Maîtres de Stage Interné et d'Internat

en Psychiatrie :

- . Madame le Docteur COULEON-CADERAS
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques
- . Monsieur le Docteur MOREL
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques
- . Monsieur le Docteur GOLSE
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques
- . Monsieur le Docteur BLONDEL
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques
- . Monsieur le Docteur GIRARD
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques
- . Mademoiselle le Docteur LE LEANNEC
Médecin-chef des Hôpitaux Psychiatriques

Nous leur manifestons notre
très respectueuse et profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur RICHOU

Médecin-Chef du Service de l'Institut Marcel Rivière

dont l'aide nous a été précieuse.

Nous lui exprimons nos très vifs
remerciements.

Introduction

/ Caractères Physico chimiques /

/ Propriétés Pharmacologiques /

I - Action sur le comportement

A - Activité cataleptique et ptose palpébrale

B - Action sur la mobilité des animaux

II - Action sur les réflexes conditionnés

III - Action sur la thermorégulation

IV - Potentialisation du sommeil expérimental

V - Action anticonvulsivante

VI - Potentialisation de l'action analgésique de la morphine

VII - Action sur le système nerveux autonome.

VIII - Antagonisme vis à vis des substances chimiques

IX - Durée et rapidité d'action.

X - Répartition - Métabolisme.

XI - Toxicité

A - Signes.

B - Toxicité chronique.

/ RESUME DES DIVERSES ETUDES CLINIQUES SUR LE PIMOZIDE /

/ CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ETUDE CLINIQUE DU PIMOZIDE /

1 - Matériel d'étude

Age des malades

Groupes nosologiques

11 - Posologie et conduite des Traitements.

111 - Exposé des observations.

/ RESULTATS CLINIQUES ET INTERPRETATIONS /

/ TOLERANCE GENERALE /

/ EFFETS SECONDAIRES /

Effets neuro végétatif

Manifestations Neurologiques

Effets biologiques

Actions sur l'E.E.G.

/ CONCLUSIONS GENERALES /

/ BIBLIOGRAPHIE /

INTRODUCTION

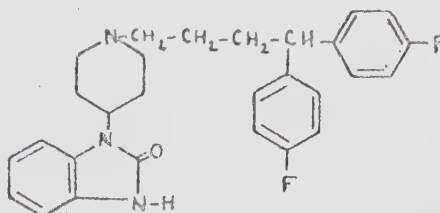
En 1956, le chimiste belge JANSSEN, en découvrant une molécule originale, le 5 1625 ou HALOPERIDOL, ouvrait la voie à l'étude des butyrophénones 3ème grand chef de file des neuroleptiques à côté des dérivés réserpiniques et des dérivés de la Chlorpromazine. Depuis, près de 5000 composés ont été découverts dont la plupart ont fait preuve d'une activité neuroleptique remarquable (23)

Parmi ceux-ci, JANSSEN isole en janvier 1963 le R 6236 ou PIMOZIDE dont l'activité neuroleptique puissante et originale associée à une longue durée d'action confère à ce produit une place à part en psychopharmacologie. Son utilisation clinique fût faite tout d'abord par BOBON et ses collaborateurs qui notèrent l'action antiaffektive , anti-délirante et anti-hallucinatoire ainsi que l'excellente tolérance biologique de ce produit. Depuis, tant en France qu'à l'étranger, de nombreux auteurs précisèrent le type d'action du PIMOZIDE et en dégagèrent les différentes indications.

/ Formule chimique /

Il s'agit du 1 - 1 - 4,4 - bis (p - fluorophényl) butyl - 4 -
pipéridyl - 2 - benzimidazolone dont la formule chimique est :

$C_{28} \quad H_{29} \quad F_2 \quad N_3O = 461,54$



Le PIMOZIDE se classe dans le groupe du diphenyl méthane.

Il est doublement fluoré en para et l'on sait que toute adjonction de Fluor entraîne une stimulation du pouvoir neuroleptique.

Il ne s'agit donc pas d'une butyrophénone puisqu'il manque le carboxyle CO correspondant.

Le PIMOZIDE possède une chaîne en C_3 puis un noyau pipéridine sur lequel se greffe une benzimidazolone.

Le PIMOZIDE est commercialisé par les Laboratoires CASSENNE sous le nom d'OPIRAN

/ Caractères Physico-chimiques /

Les principales caractéristiques physico-chimiques seront exposées de façon succincte.

I - ASPECT :

Le PIMOZIDE se présente sous la forme d'une poudre blanche microcristalline, stable à l'air, insipide et inodore.

II - SOLUBILITE :

Il s'agit d'une substance peu soluble dans l'eau, mais soluble dans le chloroforme et les acides dilués. Cette insolubilité dans l'eau explique l'absence de présentation sous forme injectable pour l'homme, la solution à 1% dans l'acide tartrique destinée à l'expérimentation animale provoquant des nécroses par voie sous cutanée et des thromboses par voie intra-veineuse.

III - POINT DE FUSION :

Il est compris entre 214 et 219° .

IV - HUMIDITE :

La perte à la dessiccation est < 0,5 g pour 100 grammes.

V - LE RESIDU DE CALCINATION

Représente au maximum 0,2 g pour 100 grammes.

VI - SPECTRE :

En UV la courbe d'absorption du PIMOZIDE en solution dans le méthanol chlorhydrique montre 3 maximums à 267, 273 et 280 mμ et 3 minimums à 246, 248 et 275 mμ.

VII - TENEUR RELATIVE DES PRINCIPAUX RADICAUX:

Teneur en Azote 8,91 à 9,31 g pour 100 g

Teneur en Fluor 8,03 à 8,43 g pour 100 g.

/ Propriétés Pharmacologiques /

Les principales caractéristiques pharmacologiques du PIMOZIDE ont été étudiées par JANSSEN et ses collaborateurs en Belgique d'une part, par BOISSIER & BALEA en France, d'autre part. Ces différents auteurs ont confirmé le grand pouvoir neuroleptique auquel on pouvait s'attendre étant donné la parenté chimique du 1'OPIRAN avec les Spiro Oxazolidinones basiques.

Tant en exposant les caractéristiques pharmacologiques du PIMOZIDE, nous établirons un parallèle constant avec celles de la Chlorpromazine et de l'Halopéridol.

1 -- ACTION DE 1'OPIRAN sur le COMPORTEMENT :

A -- Activité cataleptique et ptose palpébrale

1°/ Chez la souris (BALEA)

=====

L'étude de l'action cataleptigène et de la ptose palpébrale a été faite chez la souris en utilisant la technique de ZETLER & MOOG : normalement une souris posée sur un cylindre de 5 cm de diamètre maintenue verticalement ne garde cette attitude que quelques instants, et nous considérons comme cataleptique l'animal qui se maintient dans cette position 30 secondes et plus.

On a pu étudier aussi l'action cataleptique du PIMOZIDE, de l'HALOPERIDOL et de la CHLORPROMAZINE.

Il en résulte que le PIMOZIDE détermine :

- l'apparition de la catalepsie même à faible dose
(40 % de résultat positif avec 2,5 mg/kg par os)

.....

- que cette action survient après un temps de latence nettement plus grand que celui de l'HALOPERIDOL et surtout que celui de la CHLOROPROMAZINE.
- que la durée de cette action est plus importante que celle de l'HALOPERIDOL et surtout que celle de la CHLOROPROMAZINE.
- Enfin, les doses efficaces (DE 50) pour obtenir la catalepsie chez la souris sont :

- pour le PIMOZIDE DE 50 = 4,55 mg/ kg/p^o
- pour l'HALOPERIDOL DE 50 = 2,8 mg/ kg p^o
- pour la CHLOROPROMAZINE DE 50 = 8 mg/kg p^o

En ce qui concerne la ptose palpébrale on constate que le PIMOZIDE donne le plus faible pourcentage de réaction positive :

- pour le PIMOZIDE DE 50 = 14,3 mg /kg p^o
- pour l'HALOPERIDOL DE 50 = 12 mg /kg p^o
- pour la CHLOROPROMAZINE DE 50 = 7 mg /kg p^o

2°/ Chez le rat

L'action cataleptique a été étudiée chez des rats mâles, Charles RIVER, par six tests différents (2)

- croisement des pattes homolatérales.
- pilier de 9 cm
- pilier de 3 cm
- méthode de Boudha
- méthode des 4 bouchons .
- méthode des barres parallèles.

.....

A des doses de PIMOZIDE variant de 1 à 4 mg/kg/ ip.

On constate une action cataleptique importante apparaissant au moins 2 heures après l'injection; l'effet maximum se situe vers la 7ème heure et disparaît, suivant la dose employée au bout de 1 à 3 jours.

B - Action sur la mobilité des animaux et sur leur comportement

1°/ Etude chez la souris par la méthode d'IRWIN

à des doses progressives de 25 - 50 - 100 et 200 mg par kg /p° :

Elle met en évidence :

- Une diminution importante de l'activité spontanée.
- Une diminution des réflexes de posture avec affaissement de l'animal.
- Un amoindrissement des réactions au bruit et au toucher.
- On ne note ni tremblement, ni convulsion et la force musculaire n'apparaît pas diminuée.
- Les tests typiques d'une activité tranquillisante se sont avérés positifs (test à la tige tournante , test à la pince)
- Le maximum d'activité s'est manifesté entre la 2ème et la 4ème heure après l'ingestion du produit.

.....

2°/ Chez le rat :

a/ Action sur la mobilité coordonnée induite (Rots Rod) (4)

On étudie le pourcentage de rats qui reste sur une tige tournante après 3mn par rapport à des animaux non traités. Les chutes sont plus fréquentes et plus rapides sous l'action inhibitrice du PIMOZIDE.

La DE 50 est de 0, 250 mg / kg / ip

b/ Action sur le comportement d'investigation
(test de l'Aquarium) (5)

Les rats sont placés dans un aquarium de 50 cm d'arête, rempli d'eau jusqu'au bord et on étudie le nombre moyen de plongées exploratrices pour chacun des animaux ayant reçu des doses comprises entre 0,125 et 0,250 mg/kg/ip (doses non cataleptiques). Le PIMOZIDE exerce un effet dépresseur sur le comportement d'investigation du rat.

c/ L'action sur la vigilance et le comportement peut être exploré par le test de l'Open Field.

Il s'agit d'une aire divisée en 25 carrés égaux et comportant 4 piliers.

On étudie le nombre de carrés traversés

le nombre de redressements

le nombre de toilettes et de défécation.

Il semble que chez le rat, à faibles doses (0,125 mg/kg /ip) le PIMOZIDE provoque une augmentation de la vigilance qui se traduit par une augmentation de la tendance à explorer le milieu.

PIMOZIDE mg/ kg/ip	Nbre de carrés explorés en 5'	Nbre de redresse- ments en 5'	Nbre de toilettes en 5'	Nbre de déféca- tions en 5'
Témoins	42,5	8,4	2,6	2,1
0,125	66,4 soit 156%	11, soit 130 %	4,3 soit 165 %	1,4 66 %
0,250	38,1 soit 80 %	7,8 soit 92 %	1,8 soit 69 %	2,1 100%
0,5	18,6 soit 43%	3,3 soit 39 %	1,1 soit 42 %	1,5 71%

d'après BOISSIER

11 - ACTION SUR LES REFLEXES CONDITIONNES :

1°/ Jumpy box test (7) (JANSSEN & COLL)

Des rats placés dans une cage dont le fond est électrifié de façon périodique apprennent à éviter le choc électrique en sautant dans un compartiment voisin et ce, à chaque fois que se fait entendre une stimulation sonore.

Ce réflexe d'évitement est perturbé sous l'action des neuroleptiques.

- Dans ce test le PIMOZIDE est aussi actif, quelque soit sa voie d'administration (PO ou S/C)

DE 50 = 0,1 mg/kg.

- Comparativement, l'HALOPERIDOL est légèrement moins actif par voie orale
DE 50 = 0,14 mg/KG et un peu plus actif par voie sous-cutanée
DE 50 = 0,058 mg/kg.

- Comparativement à la CHLORPROMAZINE, le PIMOZIDE est 8 à 9 fois plus actif par voie sous-cutanée et environ 77 fois plus actif par voie orale (12).

2°/ Test d'évitement au bruit (12)

Des rats placés dans une cage sont exposés à un son continu aigu pendant 30 mn. Cette stimulation sonore peut être arrêtée pendant un laps de temps de 20 secondes à chaque fois que l'animal saute d'un compartiment à un autre de la cage, au dessus d'une cloison (réponses efficaces)

Les neuroleptiques diminuent le nombre de réponses efficaces.

Le PIMOZIDE s'avère 2 à 3 fois moins actif que l'HALOPERIDOL mais environ 8 fois plus que la CHLORPROMAZINE.

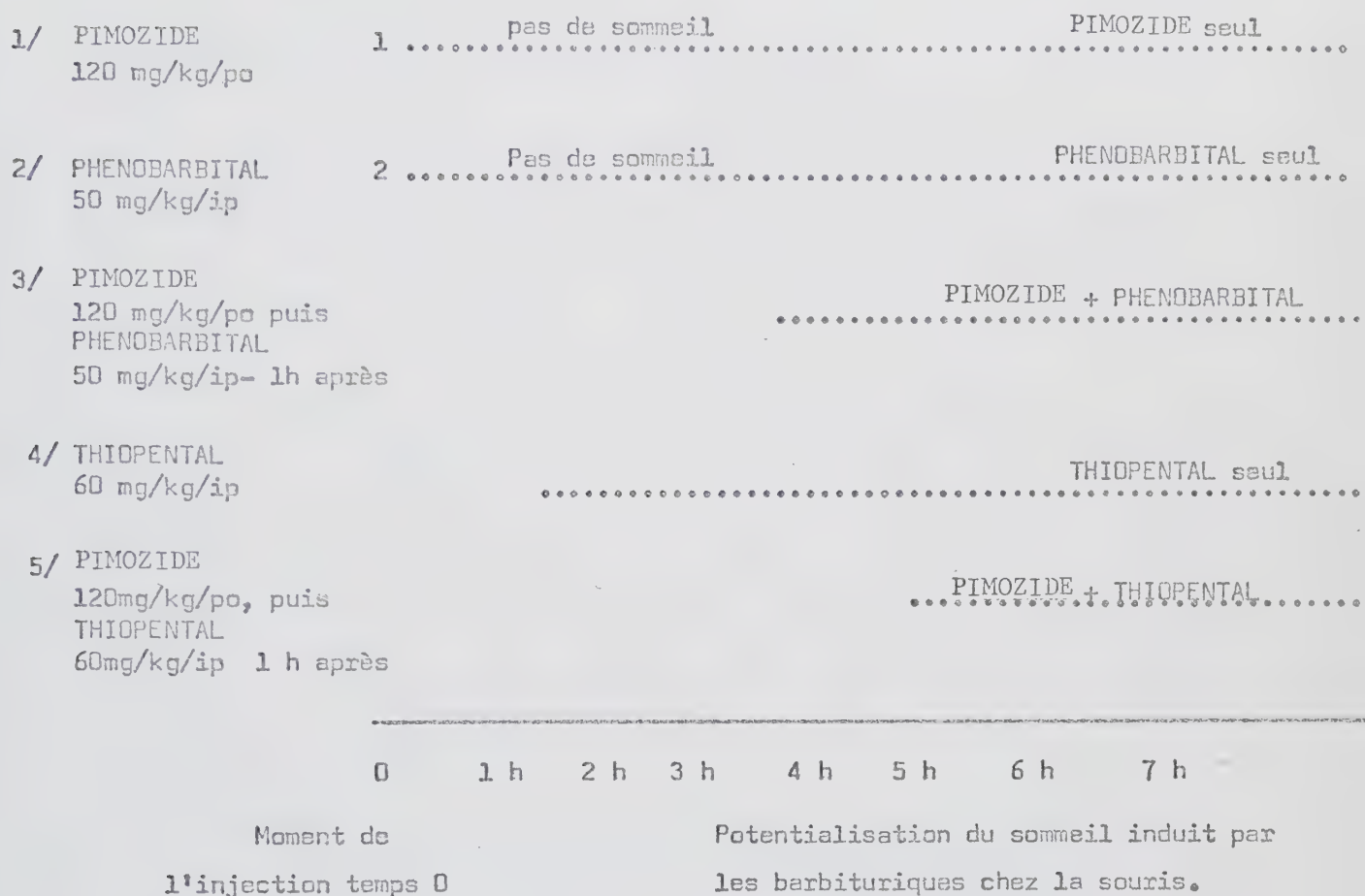
III - ACTION SUR LA THERMOREGULATION :

Alors que la CHLORPROMAZINE diminue nettement la température corporelle du rat, le PIMOZIDE ainsi que l'HALOPERIDOL n'ont pratiquement pas d'action sur la thermorégulation.

Ces résultats ont été confirmés chez la souris. Seules des doses sublétales de PIMOZIDE semblent avoir une légère action hypothermisante.

1V - POTENTIALISATION DU SOMMEIL EXPERIMENTAL (8)

Le sommeil expérimental provoqué par le THIOPENTAL et par le PHENOBARBITAL est potentialisé par le PIMOZIDE comme le montre le graphique ci-dessus :



V - ACTION ANTI-CONVULSIVANTE (9)

Le PIMOZIDE se montre incapable de protéger la souris blanche contre les convulsions provoquées par l'injection de 100 mg/KG de PENTETRAZOL mais prolonge le temps de survie.

L'HALOPERIDOL assure une protection minime mais à des doses très importantes.

VI - POTENTIALISATION DE L'ACTION ANALGESIQUE DE LA MORPHINE :

Le PIMOZIDE ne potentialise que faiblement et d'une façon fugace la thermoanalgésie provoquée par la morphine.

VII - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME :

A / Activité cardio-vasculaire et respiratoire

- Le PIMOZIDE ne possède qu'une faible action hypo-tensive et ne modifie pas le rythme respiratoire, sauf à des doses importantes de l'ordre de 600 mg/kg.

• A la dose de 160 mg/kg il diminue faiblement l'hypertension provoquée par l'ADRENALINE ou la NOR ADRENALINE et inhibe à la dose de 40 mg/kg l'action hypotensive de l'ISUPREL. A la même dose l'action de l'hypertensine est réduite de 12 % après 5 mn, de 34 % après 10 mn, et de 40 % après 40 mn.

L'action du PIMOZIDE sur le système cardio-vasculaire confirme la faible activité adrenolytique de ce produit.

B/ Activité sur le muscle lisse de l'intestin isolé

Le PIMOZIDE possède une activité spasmolytique propre sur le muscle lisse de l'intestin isolé ainsi qu'une action antagoniste très importante vis à vis des spasmes provoqués par la Sérotine, l'acétyl choline et le Chlorure de Baryum.

Par contre, d'après JANSSEN, l'activité anti-histamique est 25 fois plus faible que celle de l'HALOPERIDOL et 50 fois plus faible que celle de la CHLORPROMAZINE.

VIII - ANTAGONISME DE L'OPIRAN AVEC LES AUTRES SUBSTANCES CHIMIQUES :

A/ Avec la strychnine

Chez la souris blanche on note une diminution des symptômes (cris , sursauts, réflexes exagérés, poils hérissés) , une augmentation du temps de survie, sans toutefois empêcher la mort.

B/ Avec les amphétamines

En utilisant la technique de la cage tremblante (10) qui permet d'étudier l'activité spontanée de la souris blanche, on constate que le PIMOZIDE diminue ou inhibe l'excitation motrice provoquée par l'injection d'amphétamine.

Cette épreuve permet de constater là encore, que le temps de latence et la durée d'action du Pimozide est supérieure à celui de la CHLORPROMAZINE ou de l'HALOPERIDOL.

• La dose de PIMOZIDE qui diminue de 50 % l'hyperactivité provoquée par l'injection de 3,5 mg/kg/ip de sulfate d'amphétamine , est de 0,1⁷ mg/kg/

• Vis à vis du Bromhydrate de d - l parachlorométhyl amphétamine injecté à la dose de 16 mg/kg/ip/

La DE 50 du PIMOZIDE est de 1mg/kg/ip.

On constate donc que l'antagonisme du PIMOZIDE est extrêmement spécifique.

C/ Avec la Noradrénaline

Le PIMOZIDE se distingue de l'HALOPERIDOL et de la CHLORPROMAZINE par sa faible activité adrénolytique.

.....

D ↔ Activité anti-apomorphinique :

1/ chez des souris mâles isolées dans des cages de verre de 10/10/1⁰ cm
l'injection d'Apomorphine entraîne une agitation et une réaction de
mastication.

Si l'on teste les effets inhibiteurs du PIMOZIDE, de l'HALOPERIDOL
et de la CHLORPROMAZINE , on constate :

- que le PIMOZIDE et l'HALOPERIDOL sont plus actifs contre la mastication que contre l'agitation à l'inverse de la CHLORPROMAZINE.
- que le temps de latence d'action du PIMOZIDE est plus long que celui des 2 autres drogues.

2/ Chez le rat (1)

Ces résultats ont été confirmés chez le rat chez qui on a observé
un temps de latence de :

1 h	pour la	CHLORPROMAZINE
2 h	~	l'HALOPERIDOL
4 h	~	le PIMOZIDE

et une DE 50 respectivement de :

0,17 mg/kg	pour le	PIMOZIDE
0,22	- -	pour l'HALOPERIDOL
7,25	- -	pour la CHLORPROMAZINE.

L'expérimentation pharmacologique permet donc de comprendre l'intérêt manifesté devant ce corps qui, tant en répondant aux tests classiques des neuroleptiques, s'en distingue par de nombreuses originalités, en particulier :

- une activité équivalente per os et par voie injectable
- une action sédative faible.
- une action cataleptique obtenue avec des doses inférieures à celle provoquant la ptose palpébrale, ce qui la différencie de la CHLORPROMAZINE et des substances de type réserpinique.
- une durée d'action plus prolongée que celle des autres neuroleptiques connus.
- enfin, une activité hypotensive très faible, qui ne peut être mise en évidence que par voie intra-veineuse.

IX - REPARTITION ET METABOLISME :

Chez l'animal, le PIMOZIDE est lentement métabolisé. Le produit semble s'accumuler plus spécialement au niveau des zones dopaminergiques, en particulier au niveau de l'hypophyse, du noyau caudé, du plancher du 3^e ventricule et du cortex (aires 9 et 10 de Brodman) (13), alors que les centres Nor adrénalinique ne sont pas touchés.

X - TOXICITE :

A - Toxicité aiguë

1/ Dans le tableau suivant, nous avons comparé les DL 50 après 7 jours et les DE 50 pour l'HALOPERIDOL et le PIMOZIDE.

.....!

	DL 50	DE 50
<u>PIMOZIDE</u>	<u>Souris</u> DL 50 = 228mg/kg/po	<u>Souris</u> - Action cataleptique DE 50 = 4,55 mg/kg/po - Action sur la mobilité DE 50 = 4 mg/kg/po
	<u>Rat</u> DL 50 = 10920 mg/kg/po	<u>Rat</u> - action anti apomorphique DE 50 = 0,17mg/kg/po - action cataleptique de 50 = 0,22mg/kg/po
<u>HALOPERIDOL</u>	<u>Rat</u> DL 50 = 350,8mg/kg/po	<u>Rat</u> - Action anti-apomorphique DE 50 = 0,22 mg/kg/po - Action cataleptique DE 50 = 0,22mg/kg/po

d'après JANSSEN

On constate :

- que les doses toxiques sont infiniment plus importantes que les doses actives. Le coefficient thérapeutique est donc particulièrement intéressant
- que chez le rat, le PIMOZIDE est beaucoup moins toxique que l'HALOPERIDOL.

2/ Chez la souris, d'après JANSSEN (12)

On constate que la toxicité aiguë du PIMOZIDE est 5 fois plus faible que celle de l'HALOPERIDOL et environ 10 fois plus faible que celle de la CHLORPROMAZINE.

.....

	DL 50 (mg/kg po		
	1 jour	3 jours	7 jours
PIMOZIDE	5120	1693	228
HALOPERIDOL	285	129	49, 7
CHLORPROMAZINE	550	100	23,2

Des convulsions ont été couramment observées avec des doses subléthales de CHLORPROMAZINE et d'HALOPERIDOL mais beaucoup plus rarement avec le PIMOZIDE.

B/ Toxicité chronique (d'après E.FOURNIER)

Les essais ont été effectués sur des rats Wistar et sur des lapins fauves de Bourgogne.

1- La DMH (posologie humaine maximum) étant de 0,3mg/kg/j, la dose administrée par voie buccale pendant 3 mois a été de 3 DMH pour le 1er lot et de 10 DMH pour le 2ème lot.

Un deuxième essai a été effectué aux mêmes doses pendant 5 mois.

2- On n'a noté au cours des 2 essais :

- . aucune mortalité imputable au traitement
- . aucune modification, de l'hémoleucogramme
- . l'absence de toxicité rénale et de trouble digestif
- . l'absence de modification de la glycémie et l'urée sanguine, des transaminas SGOT et SGPT , du cholestérol sanguin.

L'examen anatomo-pathologique n'a montré aucun processus pathologique au niveau de la rate, du coeur, de l'estomac, de l'intestine, des surrénales, des reins et des gonades.

- Au niveau des poumons il a été retrouvé chez quelques animaux, des amas lymphoïde péribronchiques.
- Au niveau du foie on note chez la moitié des lapins sacrifiés, la présence de lésions inflammatoires à type de réticulose plus ou moins tuberculoïde avec un grand nombre d'éosinophiles.

L'étude de la toxicité aiguë et chronique chez l'animal permet donc de constater l'excellente tolérance biologique du PIMOZIDE ainsi que l'innocuité remarquable des traitements au long cours.

.....

RESUME des DIVERSES ETUDES CLINIQUES

FAITES sur le PIMOZIDE

 / Résumé des diverses études cliniques sur le PIMOZIDE /

Dès 1968, le PIMOZIDE fût l'objet de nombreuses publications, tant en Belgique avec les travaux de :

- BRUGMANS
- BOBON et ses collègues
- LA ROCHE
- VANTERS

Qu'en Suisse avec ceux de WALTER POLDINGER

En France, les travaux d'expertise des :

- Pr MICHAUX
- Pr BERGOUIGNAN
- Pr MILETTO

et des Dr LEREBBULLE & ACHAINTE
 ainsi que ceux des Drs RICHOU & HUG

allaient préciser les indications cliniques de ce nouveau neuroleptique.

.....

Ces auteurs ont noté l'effet neuroleptique incisif du PIMOZIDE dont l'activité originale est caractérisée par l'association d'une action anti-anxiogène, anti-dépressive et anti-hallucinatoire puissante et d'une faible action sédative.

Son excellente tolérance biologique, la discrétion de ses effets extrapyramidaux aux doses usuelles et sa longue durée d'action en font une thérapeutique particulièrement intéressante au cours de l'évolution des psychoses chroniques.

Pour le docteur MANTERS qui a particulièrement utilisé ce produit dans le traitement des psychoses chroniques (paranoïaques, schizophrénies) le PIMOZIDE entraîne de la part du malade " une prise de conscience des troubles, greffée d'autocritique " alors que les neuroleptiques classiques " entraînent une prise de distance par rapport au délire et aux hallucinations ".

Le Docteur LEREBoullet dans son dossier d'expertise clinique compare les propriétés du PIMOZIDE à celle de l'HALOPERIDOL mais ayant de plus une activité désinhibitrice qui favorise le contact avec le malade et permet une meilleure réadaptation socio-professionnelle.

De ces différents travaux nous pouvons préciser les indications et contre-indications du PIMOZIDE.

.....

 / Indications du PIMOZIDE /

1 - DANS LES PSYCHOSES AIGUES

A - Au cours des bouffées délirantes et hallucinatoires

La plupart des auteurs ont obtenu de bons résultats

- LEREBoullet (19) sur 6 cas , a obtenu 4 guérisons symptomatiques complètes et 2 améliorations nettes survenues dans un délai de 8 jours.
- BERGOUIGNAN (20) sur 2 cas a eu 2 très bons résultats.
- Cependant, MICHAUX (21) constate que " lorsqu'on a à faire à des malades en proie à un syndrome délirant particulièrement important avec agitation extrême, angoisse rendant impossible tout contact, la lenteur d'efficacité du produit rend absolument nécessaire l'administration provisoire, durant les premiers jours, des neuroleptiques habituels à des doses importantes et d'action rapide. "

B - Lors des manifestations aiguës survenant au cours de l'évolution des schizophrénies paranoïdes, la même constatation peut être faite .

L'action du PIMOZIDE porte essentiellement sur le syndrome hallucinatoire sur l'excitation psychique et sur les idées délirantes.

- LEREBoullet (19) sur 14 cas a obtenu 6 améliorations satisfaisantes, 3 améliorations relatives, 4 échecs.

.....

C - Dans les états confuso-délirants ou confuso oniriques

ne relevant pas d'une origine éthylique, LEREBoullet note 3 améliorations complètes sur 4 (19)

D - Dans le Délirium Trémens, le PIMOZIDE associé à la réhydratation et à la vitaminothérapie ne s'est pas montré efficace lorsque le syndrome neuro-végétatif et biologique était au premier plan (LEREBoullet) (19)

E - L'absence d'effet sédatif majeur et d'hypokinésie extra pyramidale associée à une latence d'action de plusieurs heures contre-indique l'emploi du PIMOZIDE dans le traitement des états d'agitation de type maniaque. Ainsi dans le service du Professeur BERGOUIGNAN les 3 cas traités furent des échecs.

F - Quant aux syndromes mélancoliques ou les états dépressifs,

les résultats sont fréquemment nuls et il est difficile d'apprécier une action directe sur la thymie. Si certaines améliorations ont été signalées, elle portaient essentiellement sur les thèmes délirants.

11 - DANS LES PSYCHOSES CHRONIQUES

Il s'agit là d'un " terrain d'élection " .

En effet, de par sa tolérance, le PIMOZIDE est particulièrement indiqué dans le traitement d'entretien des psychoses chroniques où il réussit à amener le malade " à un niveau plus élevé, spécialement au point de vue de la vigilance et de la capacité d'adaptation sociale ". WANTERS (14)

.....

A - Dans les psychoses délirantes chroniques

1/ Délires chroniques systématisés de structure paranoïaque : c'est dans cette indication que les résultats ont été les plus satisfaisants.

- BRASSEUR (15) note 2 guérisons complètes avec effacement global de l'activité délirante, 3 améliorations nettes et une légère sur 8 malades.
- WANTERS (14) publie le cas d'un paranoïaque suivi depuis 15 ans, ayant reçu toute la gamme des neuroleptiques, qui après 4 jours de traitement par OPIRAN a eu un revirement complet, avec une véritable autocritique.

2/ Les psychoses hallucinatoires chroniques fournissent également d'excellents résultats. BRASSEUR (15) sur 4 cas, obtient 2 guérisons complètes, 1 amélioration et 1 échec.

B - LES SCHIZOPHRÉNIES représentent une indication majeure.

- BOBON (16) et ses collaborateurs retrouvent 34 % d'excellents résultats, 36 % d'amélioration et 30 % de résultats nuls .
- BRASSEUR, sur 7 schizophrénies évoluant depuis moins de 5 ans, obtient 5 améliorations nettes, 1 amélioration notable et 1 échec.

Il note surtout l'effet désinhibiteur du produit particulièrement marqué dans les formes hypothyriques avec inertie et repli autistique, le malade devenant " accessible à la poursuite d'une activité occupationnelle et à l'approche psychothérapeutique ".

.....

III - Ces limites et " Border-bines " des Anglo- Saxons

A petites doses (5 mg) le PIMOZIDE, par son absence d'effet sédatif, sa longue durée d'action permettant une seule prise quotidienne, est parfaitement accepté par le malade, améliore le contact et permet une approche psychothérapique (RICHO) (31) .

CONTRE INDICATIONS :

Le PIMOZIDE est contre-indiqué :

1/ dans tous les états où préexiste une contracture, que celle-ci soit d'origine pyramidale ou extra pyramidale.

2/ pendant la grossesse, bien qu'aucun trouble tératologique n'ait été mis en évidence chez l'animal.

Pour conclure ce chapitre, on peut citer cette phrase de WALTERS qui signale " que l'OPIRAN n'amènera jamais une maîtrise rapide et efficace d'une psychose aiguë, mais en revanche, une fois l'effet suspensif obtenu, il réussira à amener le malade à un échelon plus élevé , plus proche de la réalité ".

Groupe de Malades

N O S O L O G I E

1 - GROUPE DES MALADES

Notre étude a porté sur 30 patients, 13 hommes et 17 femmes, qui reçurent de 10 à 25 mg de PIMOZIDE par jour. La population avait un âge moyen de 43 ans et demi, l'âge minimum étant de 19 ans et l'âge maximum de 75 ans.

2 - NOSOLOGIE

En fonction des études sur le PIMOZIDE réalisées avant la nôtre, le produit a été donné exclusivement à des malades psychotiques délirants et, ou bien seulement hallucinés.

Nous avons distingué deux grands groupes nosologiques :

- Un premier groupe : celui des psychoses chroniques

comportant :

- les psychoses schizophréniques - simples
 - paranoïdes
 - Hébéphrénico-catatoniques
- les délires chroniques
 - psychose hallucinatoire chronique
 - délires systématisés
 - délires fantastiques (paraphrénies)

Ce groupe comprend 25 cas, dont la durée d'évolution de la maladie était de 5 ans au moins.

- Un deuxième groupe : celui des psychoses aiguës

- Bouffées délirantes
- Psychoses maniaco-dépressives
- Syndromes confuso-émotifs

Ce groupe ne comporte que 3 cas :

- A part, les psychoses délirantes de la sénilité (2 cas)

CONDUITE des TRAITEMENTS

Tous les patients furent traités en cure hospitalière,
11 furent suivis en post-cure ambulatoire.

1 / DUREE DU TRAITEMENT

Pour tous les malades nous avons un recul de 3 mois au minimum ; 13 d'entre eux sont traités depuis 5 mois et 8 reçoivent du PIMOZIDE depuis 7 mois.

2/ POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le PIMOZIDE fut donné sous forme de comprimés dosés à 5 mg à l'exclusion de toute autre forme, le soir en une seule prise.

Les posologies extrêmes étant de 10 mg et 25 mg

La posologie moyenne de 20 mg soit 4 comprimés.

Chez tous les malades la dose optima du médicament a été atteinte progressivement, en augmentant la posologie de 5mg tous les 3 jours.

Au cours de la post-cure, un allègement du traitement est pratiqué par palier, le PIMOZIDE étant réduit tous les mois jusqu'à une dose d'entretien se situant généralement autour de 10 mg

3/ LES ASSOCIATIONS

Le PIMOZIDE a été prescrit le plus souvent en association avec un neuroleptique sédatif, type lévomépromazine.

L'expérience clinique a montré en effet qu'il n'est pas identique d'associer neuroleptiques incisifs et sédatifs, et d'utiliser un neuroleptique du milieu de l'échelle.

Les avantages résultant de l'association en proportion convenable de deux dérivés opposés dans la classification de LAMBERT et REVAL (1960) ont été signalés (30) .

.....

Nous les rappelons ici :

- action propre de chaque dérivé beaucoup plus puissante que celle que l'on trouve associée dans un dérivé " moyen " comme la Chlorpromazine par exemple.
- utilisation conjointe de l'action antipsychotique du dérivé incisif et de l'action anxiolytique du neuroleptique sédatif, l'association sémiologique psychose-anxiété étant fréquente.
- utilisation d'un dérivé comme " correcteur " des effets secondaires de l'autre.
- les anti-parkinsonniens ne furent prescrits systématiquement qu'à partir de 15 mg de PIMOZIDE.

EXPOSE des OBSERVATIONS

N°	NOM Sexe	Prénom Age	Syndrome traité Conditions Somatiques Particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE Posologie	Association		
1	MON .. ♂	Gérard 19 ans	Bouffée délirante Intuitions et interprétations délirantes. Exaltation et euphorie alternent dans la journée avec de courtes périodes dépressives		15 mg	Nozinan 250 mg	+ + +	Disparition du délire en 4 j. Normalisation de l'humeur Sort après 1 mois, avec 5 mg de PIMOZIDE. Suivi en consultations externes depuis 3 mois.
2	LEF ... ♂	Bernard 68 ans	Délire de préjudice Anxiété +++ Etat dépressif mineur Infartus dans les antécédents	Halopéridol faible	5 mg	Valium 10 mg	+ + +	Disparition du délire et de l'anxiété. Nette amélioration de l'humeur Excellente tolérance; en particu- lier aucune modification du pouls de la TA et de l'E.C.G.
3	POI ... ♂	Marc 26 ans	Schizophrénie paranoïde en période féconde. Hallucinations auditives Syndrome d'influence Discordance Autisme +++ Apragmatisme	Halopéridol 45 gouttes	20 mg	Artane 15 mg	+ + +	Disparition complète des hallucinations et échos de la pensée. Très bonne amélioration du contact. Reprise d'une activité profes- sionnelle. Léger trouble de l'accommodation

N°	NOM	Prénom	Syndrome traité Conditions Somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE posologie	Association		
4	HEB ... ♀	Jeanne 66 ans	Psychose hallucinatoire chronique en phase aiguë Hallucinations auditives Commentaire des actes	Halopéridol	10mg puis 15mg	Artane 15 mg	+++	En 3 semaines : diminution des hallucinations mais la critique n'est pas excellente Apparition d'une akathisie qui cède en qq jours avec 15mg d'Artane. La posologie de l'Opiran est portée à 15mg. L'amélioration est alors rapide.
5	AND ... ♀	Simone 47 ans	Délire passionnel de revendication Malade quérulente, hypersthénique	Terfluzine	20mg	Artane 15 mg	0	Résultat nul.
6	BOV ... ♂	Claude	Schizophrénie simple Ethylisme chronique surajouté, avec hapatomégalie Délire à thème de persécution Apragmatisme - Impulsions Nie l'éthylisme.	Halopéridol	20 mg	Artane 15 mg	+++	Demande à s'occuper Admet que l'alcool aggrave sa maladie critique du délire Tolérance excellente en particulier pas de modification des tests hépatiques et de la BSP avant et après traitement.

n°	NOM sexe	Prénom âge	Syndrome traité Conditions somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE Posologie	Associations		
7	HAV ... ♂	Bernard 39 ans	Schizophrénie paranoïde Hypomaniaque, insomniacque. Hallucinations auditives - Anxiété Refuse de continuer son traitement au Moditen-Retard	Moditen- Retard	20mg	Nozinan 250mg	+ + +	Bonne critique des éléments délirants en 15 jours. Anxiété plus longue à disparaître. Légère excitation psychomotrice résiduelle.
8	DREA ... ♂	Michel 32 ans	Schizophrénie paranoïde Hospitalisé depuis 8 ans sans aucune sortie. Contact avec la famille maintenu régulièrement. Délire et hallucinations	Moditen Hélopéridol Terfluzine Oxaflumine	25mg	Artane 15mg	+ +	Aucun résultat quant au délire mais pour la 1ère fois depuis 8 ans le malade demande de une <u>permission</u> . Passe maintenant tous les week-ends dans sa famille.
9	PAL ... ♂	Joël 23 ans	Schizophrénie paranoïde Arrive de Sarreguemines où il vient de passer 4 ans. Hallucinations auditives Automatisme mental. Refuse de prendre des médicaments plusieurs fois par jours.	Largactil	15 mg	Nozinan 400 mg Artane 15mg	-	L'agressivité et les impulsions obligent à interrompre le traitement.

°	NOM sexe	Prénom âge	Syndrome traité Conditions somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE posologie	Associa- tions		
0	SOUL ... ♀	Marthe 41 ans	Paraphrénie Délire fantastique non systématisé	inconnus	25mg	Artane 15 mg	+	Critique un des éléments délirants Bonne tolérance malgré la dose élevée
11	BASL ... ♀	Louise 51 ans	Psychose hallucinatoire chronique en phase aiguë Hallucinations auditives & visuelles Délire persécutif -Automatisme mental Sur le plan somatique; - ancienne éthylique(abstinente depuis 1 an) - asthmatique - oedèmes de carence	Halopéridol	20 mg	Artane 15 mg	+ + +	Amélioration rapide des éléments délirants et halluci- natoires. Excellente tolérance malgré le terrain fragile
12	LEL ... ♂	Bernard 27 ans	Schizophrénie paranoïde Conviction délirante tranquille Délire de grandeur.	Halopéridol	25mg "	Artane 15 mg	+ +	Critique partielle .Doute, mais pas convaincu. Akathisie avec 20mg d'OPIRAN cédant avec 25 mg

N°	NOM sexe	Prénom âge	Syndrome traité Conditions somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE en mg	Associa- tions		
13	KOCH... ♂	Nicolas 30 ans	Schizophrénie paranoïde ----- Délire flou de persécution, en réseau Automatisme mental +++ Autisme - Apragmatisme	Moditen	20mg	Artane 15mg Psyquil	+ +	Recherche le contact avec le personnel infirmier mais sur mode agressif Disparition de l'automatisme mental Ebauche de critique du délire
14	HEB ... ♀	Marie 66 ans	Délire de revendication Sinistrose délirante après trauma crânien (1967) Hypocondriaque A l'encéphalographie gazeuse : atrophie cérébrale diffuse	Halopéridol Triperidol Frenquel Psyquil Nozinan	10mg	Artane 15mg Nozinan 40%	+ +	Bonne critique du délire hyponcondriaque mais reste quérulante soit avec 5 mg de PIMOZIDE suivie en post-cure depuis 3 m
15	NOL ... ♀	Monique 50 ans	Psychose hallucinatoire Chronique Hallucination anesthésiques Apragmatisme	Halopéridol Terfluzine	15 mg "	Artane 15 mg Valium 10 mg	+ + +	Amélioration rapide de la composante délirante Sensation de " mieux être " Reprise de l'activité.

N°	NOM sexe	Prénom âge	Syndrome traité Conditions Somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE en mg	Associa- tions		
16	LHUI ... ♀	Evelyne 23 ans	Schizophrénie Paranoïde en phase féconde Délire interprétatif Agitation - Anxiété Discordance	Sismothérapie Neuroleptiques divers	15mg	Artane 15mg Nozinan 300 gttes	+ + +	Bonne sédation des éléments délirants Amélioration du contact Suit discours d'enseignement ménager
17	PER ... ♀	Aline 50 ans	Psychose hallucinatoire chronique ----- Hallucinations auditives Délire mystique Automatisme mental ++	Frenquál	15mg	Artane 15mg Disipal	+ + +	Disparition du délire que la malade ne critique pas mais dont elle nie l'existence Tremblements bien corrigés par l'association d'un second anti-parkinsonien
18	LES ... ♀	Denise 37 ans	Schizophrénie Hébéphrénie catatonique ----- Apragmatisme - Autisme Eléments défensifs phobo-obsession- nels Contact très pauvre.	Neurolepti- que divers	15 mg "	Artane 15 mg	+	Amélioration du contact Versalise plus aisément

N°	NOM sexe	Prénom pâge	Syndrome traité Conditions Somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE	Associations		
19	CHRET ...	Françoise 26 ans	Schizophrénie Paranoïde en phase aiguë Délire d'influence Hallucinations auditives et cénesthésiques.	Terfluzine	20mg	Artane 15 mg	0	Conviction délirante égale à elle-même après 2 mois de traitement Anxiété Léger tremblement
20	LAB ...	Louise 46 ans	Psychose hallucinatoire Chronique Délire hypocondrique hallucinatoire et persécutif Refus d'aliments Insertion sociale misérable	Halopéridol	15mg	Artane 15 mg	+ + +	Extinction progressive du délire Les difficultés sociales condi- tionnant seules la prolongation du séjour.
21	HCS	Pierre 34 ans	Schizophrénie Paranoïde Hallucinations auditives très pénibles, auxiogènes Syndrome d'influence important Impulsions.	Chlorproma- zine 600 mg	25mg "	Chlorproma- zine 600 mg	+ +	Persistance des hallucinations mais avec prise de distance à leur égard Sédation de l'anxiété Aucun effet secondaire malgré l'absence d'antiparkinsonniens refusés par le malade

N°	NOM sexe	Prénom Age	<u>Syndrome traité</u> Conditions Somatiques Particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE	Associa- tions		
22	VEL ... ♂	Henri 32 ans	Manie délirante ----- Fuite des idées Délire à thème mystique Agitation psycho motrice	Halopéridol	20mg	Nozinan 300 mg Artane 15 mg	++ +	La sédation de l'agitation psycho-motrice fut obtenue en quelques jours avec l'association Halopéridol-Nozinan, mais les idées délirantes persistant, le PIMOZIDE fut essayé avec succès.
23	MUR ... ♂	Albert 52 ans	Schizophrénie hébéphrénique ----- Hallucinations auditives & cénestopathiques Autisme - Discordance Contact précaire - Refus d'aliments Asthénie	Moditen Retard	20mg	Artane 15mg	++	Prise de distance vis à vis des hallucinations qui persistent cependant. La famille le trouve mieux, en soirée dire pourqu'il.
24	PAU ... ♀	Lucienne 55 ans	Psychose Hallucinatoire Chronique ----- Hallucinations auditives menaçante chez une malade atteinte par ailleurs de surdité. Inhibition Lenteur et pauvreté idéique	Neurolept divers	15mg.	Artane 15 mg Valium	++	Disparition progressive des hallucinations mais critique de mauvaise qualité. Le contact est meilleur - cherche à s'occuper.

N°	NOM sexe	Prénom Age	Syndrome traité Conditions somatiques particulières	TRAITEMENTS		Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
				Précédents	PIMOZIDE		
25	TRA ... ♀	Félicie 65 ans	Paraphrénie fantastique ----- Délire d'imagination à thème de filiation Relative adaptation au réel.	Neurolep- tiques divers	10 mg	-	Aucun résultat
26	GUI ... ♀	Anne 63 ans.	Schizophrénie Hébéphrénique ----- Hospitalisée depuis 1959 Délire mal systématisé à thème central de persécution Apragmatisme Quelques impulsions	Neurolep- tiques divers	15mg	Artano 15mg	Aucun changement
27	KOW ... ♀	Stanislawia 50 ans	Schizophrénie Paranoïde ----- Conviction délirante absolue Réactions suicidaires impulsives Assez active dans le service mais anomalies caractérielles.	Neurolept divers	15 mg	Artano 15 mg	Le délire n'est plus exprimé Les autres malades ne sont plus vécus comme persécutés ce qui devrait permettre le placement en hôpital de cette malade hospitalisée depuis 10

NOM sexe	Prénom Age	Syndrome traité Conditions Somatiques particulières	TRAITEMENTS			Résultats cliniques	Observations Effets secondaires Incidents
			Précédents	PIMOZIDE	Associa- tions		
28 AUB ... ♂	Georges 52 ans	Délire passionnel de jalousie Asthénie et contractures doulou- reuses attribuées par le malade au Moditen motivant le refus de ce médicament	Moditen Retard	15mg	Artane 15 mg	+ + +	Bonne critique des éléments délirants Sensation de " mieux être" Disposition de l'esthétique
29 DAL ... ♀	Marguerite 75 ans	Délire de préjudice Anxiété Etat dépressif à minima <u>Infarctus</u> dans les antécédents		5 mg puis 10mg	Artane 15 mg	+ + +	Ébauche de critique des idées délirantes après 15 de traitement. Critique un semaine après Amélioration de l'humeur et de l'anxiété Tolérance excellente: en par- ticulier aucune modification du pouls, de la TA et de l'E.C.G.
30 VAN ... ♀	Michèle 28 ans	Bouffée délirante forme interprétative aiguë Anxiété +++ Humeur dépressive.		20mg	Nozinan 300mg Artane 15mg	+ + +	Disparition du délire en 5 Amélioration nette de l'hu- meur Légère anxiété résiduelle Parfaite tolérance

2

RESULTATS CLINICS

/// RESULTATS CLINIQUES ///

Nous adopterons pour tous les groupes la nomenclature suivante :

- + + + Résultat excellent, rémission complète de la symptomatologie
- + + Très bonne amélioration.
- + Amélioration certaine, mais discrète.
- 0 Résultats nuls ou douteux
- Aggravation des symptômes.

1/ - LES PSYCHOSES HALLUCINATOIRES CHRONIQUES .

Les résultats sont très satisfaisants puisque l'on note 6 améliorations de très bonne qualité sur 6 cas.

N° des observations	Age	sexe	Durée d'évolution de la maladie	posologie	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
N° 4	66 ans	♀	21 ans	15 mg	2 mois	+++
N° 11	51 ans	♀	11 ans	15 mg	3 mois	+++
N° 15	50 ans	♀	3 ans	15 mg	4 mois	+++
N° 17	50 ans	♀	5 ans	15 mg	2 mois	+++
N° 20	46 ans	♀	2 ans	15 mg	6 mois	+++
N° 24	55 ans	♀	12 ans	15 mg	1 mois	++

Dans l'ensemble nous avons noté une action hallucinolytique importante avec une critique excellente de l'épisode délirant, un contact plus facile, une nette amélioration thymique lorsque des idées dépressives accompagnaient des thèmes délirants, une reprise de l'activité utile permettant d'envisager une resocialisation.

11 - LES SCHIZOPHRÉNIES :

Là encore les résultats ont été excellents puisque sur 14 malades nous avons noté 11 améliorations, dont 10 très satisfaisantes.

	N° des observ.	Age	Sexe	Durée d'évolution de la maladie	Posologie	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
P	3	26 ans	♂	7 ans	20mg	4 mois	+++
H	6	41 ans	♂	22 ans	20mg	5 mois	+++
P	7	39 ans	♂	17 ans	20mg	5 ans 1/2	+++
P	8	32 ans	♂	8 ans	25mg	4 mois	++
P	9	23 ans	♂	5 ans	15 mg	15 jours	0
P	12	27 ans	♂	6 ans	25 mg	2 mois	++
P	13	30 ans	♂	10 ans	20mg	4 mois	++
P	16	23 ans	♀	4 ans	15mg	3 mois	+++
H	18	37 ans	♀	15 ans	15mg	1 mois	+
P	19	26 ans	♀	2 ans	20mg	2 mois	0
P	21	34 ans	♂	15 ans	25mg	6 mois	++
H	23	52 ans	♂	31 ans	20mg	4 mois	++
H	26	63 ans	♀	44 ans	15mg	2 mois	0
P	27	50 ans	♀	31 ans	15mg	4 mois	++

P = Paranoïde

H = Hébéphrénie

Dans les schizophrénies paranoïdes, le PIMOZIDE agit selectivement sur l'élément hallucinatoire psycho-sensoriel, le délire, les troubles de l'idéation et par suite sur le comportement social.

Dans l'observation n°9 qui fut le seul cas pour lequel nous fûrent obligés d'interrompre le traitement l'agressivité et l'impulsivité sous-jacente semblent avoir été exacerbées par le PIMOZIDE et il ne semble pas que ce soit là une bonne indication de ce produit.

Dans la plupart des cas on note une nette amélioration du contact, une approche de l'autre parfois sur un mode agressif, tel ce malade (obs n° 13) qui après de longs mois d'autisme, d'isolement, recherchait le contact du personnel en marchant sur les parquets que l'on était en train de cirer , arrivait en retard à la salle à manger , sortait de sa douche en inondant le couloir pour qu'on lui trouvât sur le champ une serviette de toilette, etc...

Outre l'action hallucinolytique remarquable du PIMOZIDE, il faut souligner " la prise de distance " du malade par rapport à ses hallucinations, ainsi, ce patient (obs n° 21) tourmenté depuis des années par des hallucinations auditives terrifiantes qui déclare après 3 semaines de traitement par le PIMOZIDE " mes voix sont toujours là, mais elles ne me gênent plus " et quelques jours plus tard " je ne sais pas comment je ferais sans elles, elles m'aident à vivre ".

Enfin, il faut souligner que le PIMOZIDE semble avoir une action très intéressante dans les schizophrénies " enkystées " , tel ce malade (obs n°8) hospitalisé depuis 8 ans qui demande pour la 1ère fois une permission, après 1 mois de traitement et qui depuis continue à sortir toutes les semaines .

Il faut encore signaler les résultats intéressants obtenus dans les cas de schizophrénies évoluant depuis plusieurs années, certaines depuis plus de 15 ans (obs n° 6-7-18-21-23-27) , l'ancienneté et la profondeur de la psychose ne paraissent pas être un obstacle à l'efficacité du médicament.

.....

111/ DELIRES PASSIONNELS DE REVENDICATION CHEZ DES PERSONNALITES PARANOIAQUES

On note ici 2 améliorations de bonne qualité sur 3 cas :

N° des observations	Age	Sexe	Durée de l'évolution de la maladie	Posologie	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
5	47 ans	♀	17 ans	20mg	2 mois	0
14	66 ans	♀	5 ans	10mg	6 mois	++
28	52 ans	♂	1 an	15mg	3 mois	+++

Là encore il faut souligner l'action dynamisante du produit, l'amélioration du contact.

1V - PSYCHOSES DELIRANTES DE LA SENILITE

N° observ	âge	sexe	Durée de l'avolution de la maladie	Posologie	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
2	68 ans	♂	6 mois	5mg	4 mois	+++
29	75 ans	♀	4 ans	10mg	1 mois	+++

Excellents résultats pour ces 2 cas, avec amélioration de l'humeur et de l'anxiété.

.....

V - PARAPHRENIES

C'est pour ces malades que nos résultats sont les moins bons, ce qui ne saurait nous surprendre lorsque l'on sait le caractère irréversible des formes évoluées que nous avons tenté de traiter ici.

N° des obs	âge	sexe	Durée d'évolution de la maladie	Posologie PIMOZIDE	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
10	41 ans	♀	12 ans	25 mg	1 mois	+
25	65 ans	♀	26 ans	10mg	3 mois	0

VI - LES PSYCHOSES AIGUES

Sous ce chapitre nous regrouperons 2 cas de bouffée délirante et 1 manie délirante.

Les résultats sont excellents et il faut souligner la rapidité d'action du PIMOZIDE dans ces cas (obs n° 1 et 30)

N° des obs	âge	sexe	Durée d'évolution de la maladie	Posologie PIMOZIDE	Durée du traitement à ce jour	Résultat global
1	19 ans	♂	1er épisode	15 mg	2 mois	+++
30	25 ans	♀	1er épisode	20 mg	4 mois	+++
22	32 ans	♂	1 an (1ère rechute)	20mg	3 mois	+++

En entreprenant notre étude sur le PIMOZIDE nous avons utilisé ce produit dans une optique de lutte contre la psychose et ses manifestations les plus évidentes : délire, hallucinations. Or, si les résultats ne nous ont pas déçus dans ce domaine, nous avons été surpris des cas de malades chroniques où nous n'espérions que supprimer ou diminuer l'intensité des symptômes les plus gênants, de voir apparaître une action " dynamisante " permettant une reprise de l'activité professionnelle ou sociale, chez des malades depuis des années inhibés et apragmatiques :

Obs n° 3 : Monsieur P Marc - 26 ans.
Hospitalisé pour la 1ère fois il y a 7 ans avec le diagnostic de bouffée délirante

L'évolution devait malheureusement se faire vers une schizophrénie paranoïde, où dominaient un syndrome d'influence, des hallucinations auditives pénibles, une certaine conscience de la gravité de la maladie entraînant une humeur dépressive. Le malade dût abandonner ses études d'anglais. Il vivait chez sa mère, effectuant à domicile quelques travaux de secrétariat .

Cette période de relative adaptation marginale fut interrompue par la mort de la mère du malade qui entraîna en 1969 la 3ème hospitalisation. Une première tentative de reclassement professionnel en juillet 1971 se solda par un échec après 8 jours de travail, avec reprise de l'activité hallucinatoire, apragmatisme. Le malade était inhibé et ne pouvait soutenir un rythme de vie normal. Il reçut alors 10 mg de pimozide, dose qui fut augmentée jusqu'à 20 mg, administrée en une seule prise vespérale.

Après 60 jours de traitement, le malade étant bien stabilisé, une nouvelle tentative de reclassement social est tentée. Il sort en octobre 71 avec une dose d'entretien de 10 mg de pimozide par 24 heures.

Actuellement avec un recul de 4 mois et une surveillance régulière en consultation externe, nous disposons des éléments suivants :

- il a fait durant l'hiver un travail fatigant chez un commerçant, travail qu'il a fort bien supporté.

- alors qu'il vivait dans un foyer de jeunes travailleurs depuis 2 mois, il affronte la vie, seul, de façon extrêmement valable.

Obs n° 8

Monsieur D Michel - 32 ans.

Il s'agit d'un schizophrène dont l'hospitalisation remonte à 1963, pour troubles du comportement qui le rendait intolérable en société.

Le processus schizophrénique était déjà bien installé : syndrome de dissociation, avec troubles du cours de la pensée, barrages, ambivalence affective, inadaptation des expressions émotionnelles, négativisme et d'autre part délire autistique, très peu exprimé par le malade.

Au cours de ces huit années d'hospitalisation le délire ne disparaîtra jamais malgré les nombreux neuroleptiques utilisés. L'évolution sera entrecoupée d'épisodes d'agressivité impulsive et " gratuite " : arrache les cigarettes de la bouche de ses camarades, met le feu au manteau de l'épouse d'un autre malade, insulte les infirmiers et déchire leurs vêtements dans un vestiaire " en pensant à St Thomas. Le malade est totalement inactif " je travaille moralement avec les ouvriers qui rénovent l'hôpital ", semble entièrement préoccupé par un monde autistique, et, depuis son hospitalisation reçoit régulièrement mais avec une apparente indifférence les visites de sa mère et de ses frères et sœurs.

C'est dans ces conditions que sans grand espoir de notre part, le malade est mis au pimozide en juillet 1971, d'abord à la dose de 10 mg par jour, dose qui sera progressivement portée à 25 mg, devant la parfaite tolérance du produit et son inefficacité dans les idées délirantes. Au bout de 2 mois de traitement, ce malade qui n'avait jamais exprimé la moindre envie de sortir, demande à aller passer un dimanche dans sa famille. Il s'y montrera aux dires de sa mère " gentil et transformé s'occupant de ce qui l'entoure et manifestant le désir de revenir à la maison.

.....

Les permissions se poursuivent à un rythme hebdomadaire depuis 3 mois et bien que la malade n'en parle guère, nous savons par la famille que son comportement est satisfaisant.

Ici après l'échec des autres neuroleptiques le PIMOZIDE a permis une reprise de contact avec le milieu extérieur après 8 ans d'existence autistique, résultat qui semble intéressant même si dans l'état actuel de nos thérapeutiques, l'évolution pour ce malade qui semble se faire lentement mais inéluctablement vers la détérioration intellectuelle, ne permet pas d'espérer une réinsertion socio-professionnelle.

Mad NOL sans profession.

C'est une femme de 50 ans, présentant une psychose hallucinatoire chronique. Il s'agit d'hallucinations cenesthésiques portant sur l'appareil digestif, la vision, l'appareil locomoteur, et d'automatisme mental avec devinement de la pensée et commentaire des actes, impression de " possession " .

Chez elle, elle s'occupe peu de son ménage, prépare à peine les repas de son époux retraité. Cette inhibition psycho-motrice évolue depuis plusieurs années au cours desquelles elle est hospitalisée par intermittence, sans qu'il y ait véritablement d'amélioration, mais parce qu'elle ne peut plus tolérer l'hôpital. Elle est suivie régulièrement en consultation externe où l'on est obligé de changer tous les 2 mois de neuroleptique sans que se produise d'amélioration ni subjective, ni objective. C'est alors que l'on prescrit 5 mg de pimozide, rapidement portés à 15mg toujours pris en une seule fois le soir.

Dès la 3^e semaine l'amélioration est notable :

Les sensations hallucinatoires persistent mais cependant moins nombreuses avec une " mise à distance " et surtout Madame N ... accepte d'accompagner son mari au cinéma, sort de chez elle chaque jour pour une courte promenade, s'occupe davantage de sa maison.

L'amélioration que la malade signale comme " différente des autres fois " se maintient depuis 4 mois.

Dans ce cas, le pimozide a permis, là où pendant plusieurs années d'autres neuroleptiques avaient été inopérants, une reprise des relations sociales, une diminution des sensations hallucinatoires cenesthésiques et un mieux être tant subjectif qu'objectif.

Il nous a paru intéressant de mettre en exergue l'action originale du pimozide sur le syndrome déficitaire des psychoses. Comme le fait remarquer SUTTER ⁽³³⁾ dans un ouvrage récent, si les neuroleptiques dont nous disposions jusqu'à maintenant avaient dans l'ensemble une bonne action sur le syndrome positif des maladies mentales, il manquait à la pharmacopée un produit capable de lutter contre l'inhibition psycho-motrice, l'apragmatisme, en permettant une reprise de l'activité et une réadaptation à la vie sociale.

RESULTATS GLOBAUX EN FONCTION DU DIAGNOSTIC

(tableau récapitulatif)

Syndromes traités	N)s des observations	Nombre de cas	++	+	+	0	-
Psychose Hallucinatoire Chronique	4 - 11 -15 17 - 20 -14	6	4	2			
Schizophrénies :	Paranoïdes 3-7-8-8-12-13 16-19-21-27	10	3	5		1	1
	Hébéphréniques 6-18-23-26	4	1	1	1	1	
Délires passionnels	5-14-28	3	1	1		1	
Psychoses Délirantes de la Sénilité	2 -29	2	1	1			
Paraphrénies	10- 25	2			1	1	
Bouffée Délirante	1 -30	2	2				
Manie Délirante	22	1	1				
Total		30	13	10	2	4	1
		100 %	44%	33%	6,5%	13,5%	3%

PSYCHOSES

CHRONIQUES

PSYCHOSES

AIGUES

Récapitulatif en fonction de l'âge des malades

Age des malades	Nombre de malades	N° des observations	%
moins de 21 ans	1	1	3%
de 21 à 30 ans	7	3 - 9 - 12 - 13 16 - 19 - 30	23,5 %
De 31 à 40 ans	5	7 - 8 - 18 - 22	16,5 %
De 41 à 50 ans	7	5- 6 - 10 - 15 - 17 - 20 - 27	23,5 %
de 51 à 50 ans	4	11 - 13 - 24 - 28	13,5 %
Plus de 60 ans	6	2 - 4 - 14 - 25 - 26 - 29	20 %

73,5%

57 %

RECAPITULATIF EN FONCTION DE LA DUREE D'EVOLUTION DE LA MALADIE

Durée d'évolution de la maladie	Nombre de malades	n°s des observations	%
moins de 5 ans	10	1 - 2 - 15 - 16 - 19 - 20 - 22 - 28 - 29 - 30	33,5 %
de 6 à 10 ans	6	3 - 8 - 9 - 12 - 14 - 17	20 %
de 11 à 15 ans	5	10 - 11 - 13 - 18 - 24	16,5 %
de 16 à 20 ans	3	5 - 7 - 21	10 %
de 21 à 30 ans	3	4 - 6 - 25	10 %
plus de 31 ans	3	23 - 26 - 27	10 %

46,5 %

66,5%

Au total, sans avoir tenu compte d'indications cliniques autres que celles précisées plus haut (malades psychotiques) et dans une population en majorité asilaire pour qui la maladie évoluait depuis plus de 5 ans pour 60 % des cas, et depuis plus de 15 ans pour 30 % des cas, nous avons noté 83 % d'amélioration dont :

- 44 % d'excellents résultats
- 33 % d'amélioration nette
- 6 % d'amélioration légère.

Ces résultats ont été obtenus pour des doses moyennes de 15 mg .

.....

TOLERANCE GENERALE

EFFETS SECONDAIRES

/ TOLERANCE GENERALE /
/ EFFETS SECONDAIRES /

Nous avons surveillé chaque jour pendant 1 mois le pouls et la T.A. qui étaient pris debout et couché.

Un bilan somatique et biologique a été pratiqué dès l'admission du malade lorsqu'il s'agissait d'entrants, avant l'essai thérapeutique lorsqu'il s'agissait de malades déjà hospitalisés.

Enfin les mêmes examens cliniques et siocologiques ont été effectués à la fin du traitement.

1 - EFFET NEURO-VEGETATIF :

A - Appareil cardio-vasculaire .

Nous n'avons jamais remarqué d'instabilité hémodynamique. En particulier deux de nos malades, âgés de 68 et 75 ans (obs n° 2 et 29) qui avaient présenté un infarctus dans leurs antécédents n'ont pas eu la moindre modification du pouls ou de la T.A. . L'examen électrocardiographique pratiqué avant le début du traitement puis 1 et 3 mois après n'a montré aucune altération du tracé.

B - La température :

Elle n'a jamais été modifiée de façon appréciable.

C - Hypersudation :

Nous n'avons pas observé d'hypersudation au cours de notre expérimentation.

Par contre, le professeur BERGOUIGNAN sur 30 malades en a noté 5 cas (20

.....

D - Effets atropiniques:

Dans un cas (obs n° 3) nous avons noté de légers troubles de l'accommodation.

F - Galactorrhée

Nous n'en avons pas noté. Le Professeur BERGOUIGNAN (20) en signale un cas.

G - Sommeil

Si l'OPIRAN ne semble pas avoir d'effet sédatif , nous n'avons jamais noté de troubles du sommeil avec ce produit qui a toujours été administré le soir en une seule prise.

11 - LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Malgré les doses élevées utilisées au cours de notre expérimentation, les manifestations neurologiques ont été rares . Toutefois nous avons systématiquement prescrit des anti-parkinsonniens dès que la posologie du PIMOZIDE atteignait 15 mg par jour, les troubles étant plus faciles à prévenir qu'à guérir.

Chez 2 de nos malades nous avons noté un léger tremblement (obs n° 17 et 19) et chez 2 autres de l'akathisie (ob n° 4 et 12) . Dans un cas l'augmentation de la dose de PIMOZIDE a fait regresser les troubles (obs n° 12) .

Par contre chez un de nos schizophrènes (obs 21) qui recevait 25 mg de PIMOZIDE et qui refusait les correcteurs nous n'avons observé aucun signe extrapyramidal.

Le Professeur MICHAUX (521) qui a utilisé le produit à fortes doses (10 à 60 mg) n'a remarqué l'apparition d'un discret syndrome akineto-hypertonique que lorsque les doses dépassaient 30 mg.

Le Docteur LEREBoullet (19) dans un rapport d'expertise portant sur 52 malades a noté 7 syndromes dyskineto-hypertonique pour des doses variant de 7 à 20 mg.

A fortiori aucun auteur n'a jamais signalé de troubles irréversibles décrits par ROSIER (32) tels que akathisie, tasykinésie et surtout dyskinésies bucco-faciales.

III - EFFET BIOLOGIQUE :

La tolérance du Pimozide a été parfaite et nous n'avons noté aucune modification des constantes biologiques (N.F.S. - VS - Urée sanguine - glycémie, transaminases, culot urinaire, protéinurie) en particulier pour nos 2 malades éthyliques (d'os n° 6 et 11) .

IV - ACTION SUR L'E.E.G.

Nous n'avons pas pratiqué de tracés électro-encéphalographiques au cours du traitement, aucun de nos malades n'étant épileptiques.

Par contre, le Docteur BRASSEUR (15) qui a étudié de façon systématique chez 21 malades l'action du produit sur l'E.E.G. note une amélioration des rythmes qui augmentent de 1 cycle à 1 cycle 1/2 par seconde chez 7 de ces malades.

Dans 4 cas il a remarqué l'apparition des rythmes thêts très amples dans 1 régions bitemporales.

.....

Le Professeur MILETTO a particulièrement étudié l'action électro-encéphalographiques du Pimozide chez 29 comitiaux (18) .

- . chez 4 d'entre eux le tracé fut amélioré
- . chez 17 autres il n'est apparu aucune modification.
- . 2 tracés furent modifiés de façon peu significative.

Par contre, 6 tracés ont été considérés comme ayant été aggravés (apparition de pointe onde bilatérale syndromes, apparition de photo sensibilité)

Le Professeur MILETTO pense que le Pimozide a un point d'impact sous-cortical et qu'il ne peut être considéré comme ayant une action favorable chez les épileptiques.

CONCLUSIONS GENERALES

Notre propos sur le PIMOZIDE n'a pas la prétention d'être exhaustif. C'est une contribution à l'étude des effets cliniques du PIMOZIDE qui peut être classé dans les neuroleptiques majeurs, incisifs.

Notre étude a porté sur 30 cas en hôpital psychiatrique. Il s'agit de psychotiques : pour la plupart schizophrènes et délirants chroniques, ce vocable regroupant les psychoses hallucinatoires chroniques, chères à l'École Psychiatrique Française, les délires passionnels et de revendication chez des personnalités paranoïaques et les délires fantastiques. Tous ont reçu le PIMOZIDE par voie orale, en prise unique vespérale en une posologie moyenne de 15 à 20mg avec adjonction d'antiparkinsonniens à titre préventif.

La tolérance générale fut parfaite, les rares troubles observés sont mineurs.

Dans les délires chroniques nous avons obtenu :

- 9 améliorations, dont 7 excellentes sur 11 malades.

Dans le groupe des schizophrènes :

- 11 améliorations dont 4 excellentes sur 14 malades.

Dans les états d'involution :

- 2 excellentes améliorations sur 2 malades.

Dans les psychoses aiguës

- 3 excellentes améliorations sur 3 malades.

Etant donné la faible action sédatrice du produit, il ne nous semble pas indiqué de prescrire le PIMOZIDE seul dans les psychoses aiguës lorsque l'agitation psycho-motrice, l'angoisse de destruction, l'acuité des phénomènes hallucinatoires et l'invasion du délire nécessitent une thérapeutique d'urgence. Par contre associé à un neuroleptique sédatif, l'action hallucinolytique et anti-dépressive du PIMOZIDE nous a paru remarquable dans les bouffées délirantes avec un bref délai d'action: de 4 à 5 jours pour nos 2 malades. Toutefois ce nombre modeste ne nous permet pas de généraliser, et il serait intéressant de faire une étude plus complète à ce sujet.

De même les résultats obtenus dans les délires de la sénilité nous semblent très encourageants, et étant donné l'absence de toxicité, même à forte dose et la parfaite tolérance du PIMOZIDE, celui-ci semble être un neuroleptique de choix chez le sujet âgé.

Dans les délires chroniques et les schizophrénies, nous avons observé une mise à distance des éléments délirants comme s'ils disparaissaient derrière les préoccupations quotidiennes, ou chez d'autres malades, Une versalisation des thèmes, dédramatisant le contenu délirant, avec dans les deux cas, obtention d'une humeur syntone, d'un contact favorisé, d'une reprise de l'activité utile.

L'action anxiolytique paraît dépendante de l'action sur les éléments délirants, que ce soit du fait de leur disparition ou par atténuation du vécu délirant.

En définitive le PIMOZIDE semble remarquable par :

- ses qualités halluonolytiques et anti-délirants .
- sa longue durée d'action, autorisant une prise quotidienne unique.
- son absence d'hypno-sédation, favorisant l'intégration sociale du malade.

Par ses propriétés particulières, le PIMOZIDE ouvre un champ nouveau en psycho-pharmacologie :

- en facilitent le contact psychothérapique
- en favorisant la réintégration dans la famille, la reprise d'initiatives, de projets d'avenir valables et la resocialisation.

/ BIBLIOGRAPHIE /

- 1 - Archives exper. Path U. Pharmacol 1958 - 232 p 442
- 2 - BOISSIER - SIMON
Un test pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anti catatoniques. Thérapie T.10 p. 1257-1277 (1963)
- 3 - Méthode d'orientation d'URWIN
- 4 - Test de la tige tournante : GROSS
- 5 - Test de l'Aquarium
- 6 - Open Field
- 7 - JANSSEN P A J et al ARZNEIMITTEL Forsch (Drug Res) 15,104 (1965)
- 8 - Potentialisation des hypnotiques - Potentialisation de la narcose barbiturique - Actualité pharmacol. BOISSIER 1959 T. 12 p. 1 à 69.
- 9 - Effet de médicaments anti-convulsivants sur la crise tonique chronique chez la souris et le rat TEDESCHI & Coll. J; Pharmacol. 1958 T.124 p 161 - 164.
- 10 - Motilité des souris
Actographe - Méthode de Dews 1953 - The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice - Brit. J. Pharmacol T.8 p 46 -48 - 1953
- 11 - Apomorphine antagonism in rats - JANSSEN - NIEMEGER - JAGENEAU
Arzneimitt Forsch T.10 p 1003- 1005 (1960)
- 12 - JANSSEN, P.A.J. NIEMEGER, C.J.E , SCHELLEKENS, K.H.L. DRESSE, A.LENAERTS F.M. , PINCHARD A, SCHAPER, W.K.A. VAN NUETENS, JM and VERBURGEN, ES : Pimozide, a chemically novel, Highly potent and orally long acting neuroleptic drug - Part I. The comparative pharmacology of Pimozide, Halopéridol and chlorpromazine. Arzneimittel Forsch 18 261-287 1968

.....

- 13 -- JANSSEN P.A.J. and SLEWYN F.T.N.

Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long acting neuroleptic drug - Part. II kinetic study of the distribution of Pimozide and metabolites in brain, liver and blood of the Wistar rat. *Arzneimittelforsch* 18, 261-287 (1969)

- 14 -- Essai sur la phenomenologie du Pimozine.

A WANTERS communication présentée au Congrès de Psychiatrie et de neurologie de langue Française L XVII^e session 1969

- 15 -- Essai clinique du Pimozide dans le traitement des psychoses chroniques par R. BRASSEUR.

Communication présentée au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française L XVII^e session 1969.

- 16 -- BOBON DP; DEVROGE, A, GOFFIOUL L .. et PINCHARD A. le Pimozide 16 mois de followings - *Acta Neurol. Psychiat. belg* 68,888-894 (1968)

- 17 -- LA ROCHE J.

Klinische Prüfung eines neuen neuroleptikums bei chronisch schizophrenen R 6238 - *Thésis* 1968.

- 18 -- Rapport d'expertise clinique Professeur MILETTO

- 19 -- Rapport d'expertise clinique Docteur LEREBoullet

- 20 -- " " " " Professeur BERGOUIGNAN

- 21 -- " " " " Professeur MICHAUX

- 22 -- " " " " Docteur ACHaintre

- 23 -- S.LECOFIER & G. TROUILLER

Spiro oxazolidinones basiques apparentées aux butyrophenones doués d'activité neuroleptique.

- 24 -- Etude pharmacologique sur le Pimozide Docteur J.R. BOISSIER

- 25 -- " " " " T. BALEA

- 26 -- Expertise toxicologique du Pimozide , FOURNIER

- 27 - Expertise analytique Monsieur PESEZ
- 28 - SIGWALD, BOUTTIER , Madame COURVOISIER
Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques
Revue neurologique 100 - 553 (1959)
- 29 - DELAY-J - DEWKERP. & COLL
Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques
Presse médicale 1957- 65 - 1771 .
- 30 - LAMBERT - Essai de systématisation des associations de neuroleptiques
" L'encéphale " 1964, 52, 1 bis
- 31 - RICHOU- HUG - Actualités Psychiatriques n° 6 Nov- déc 1971
- 32 - ROSIER - Permanences des syndromes extra-pyramidaux après arrêt du
traitement neurologique inducteur.
Actualités de thérapeutique Psychiatrique - 2° série Masson. Edition 1967
- 33 - SUTTER - Psycho. Pharmacologie - Itec Medecine.

